

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar para obtenção do grau de Mestre em Medicina

**TÍTULO:**

Tosse Convulsa: Novas Estratégias de Prevenção

**ESTUDANTE:**

Nome completo: Ana Lúcia de Almeida Pereira

Nº de aluno: 201002416

Contacto Telefónico: +351927495672

Correio Eletrónico: pereira.alap@gmail.com

**ORIENTADOR:**

Nome completo: Carlos Filipe Afonso Carvalho

Grau académico: Licenciado em Medicina pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Título profissional: Médico especialista em Saúde Pública na Administração Regional de Saúde do Norte, IP; Professor Auxiliar Convidado a 30% no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - UP

Junho de 2016

# LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

---

ACIP: *Advisory Committee on Immunization Practices*

Anti-PT: antitoxina *pertússica*

B. *pertussis*: *Bordetella pertussis*

DNA: *deoxyrribonucleic acid*)

dT: difteria-tétano

DTP: vacina difteria-tétano-*pertussis*

DTPa: vacina difteria-tétano-*pertussis* acelular

dTpa: vacina difteria-tétano-*pertussis* acelular, com antígenos *pertussis* e difteria em menor quantidade

DTPa —Hib-VIP: vacina difteria-tétano-tosse convulsa (*pertussis* acelular)-*Haemophilus influenzae* do serotipo b-Poliomielite

DTPa-VIP: vacina difteria-Tétano-Tosse convulsa (*pertussis* acelular)-*Haemophilus influenzae* do serotipo b-Poliomielite

DTPw: vacina difteria-tétano-tosse convulsa (célula inteira)

Ig: imunoglobulina

OMS: Organização Mundial de Saúde

Pa: *pertussis* acelular

PCR: *Polymerase Chain Reaction*

Pw: *pertussis* célula inteira

# RESUMO

---

INTRODUÇÃO: Após a introdução da vacina contra a tosse convulsa em 1965 no Programa Nacional de Vacinação, o número de casos notificados diminuiu mais de 90%. Apesar das altas taxas de cobertura vacinal, nos últimos anos tem-se verificado um aumento na incidência de tosse convulsa em vários países desenvolvidos.

OBJETIVOS: Com esta revisão bibliográfica pretende-se descrever as características epidemiológicas atuais da tosse convulsa em Portugal e as possíveis estratégias de saúde pública que permitam prevenir esta doença.

METODOLOGIA: Seleção de artigos científicos relevantes na base de dados MEDLINE – PubMed, publicados em inglês ou português, durante o período de 1990-2016. Foram ainda incluídos documentos oficiais da Direção-Geral da Saúde e da Organização Mundial de Saúde.

DESENVOLVIMENTO: A par do aumento na incidência de tosse convulsa tem-se verificado uma alteração no padrão etário, com um maior número de adolescentes e adultos afetados. Apesar disso, a esmagadora maioria dos casos continua a ocorrer em crianças com idade abaixo da recomendada para vacinação, que são as que apresentam maior risco de doença severa e morte quando infetadas. Em regiões com elevadas coberturas vacinais suspeita-se que as principais fontes de infeção sejam os adolescentes e adultos que convivem com as crianças. O aumento do número de casos justifica o desenvolvimento de novas estratégias vacinais que permitam a proteção indireta de crianças com idade abaixo da recomendada para a vacinação. Entre estas estratégias podem destacar-se a vacinação de adolescentes e adultos, grávidas, conviventes e profissionais de saúde que lidam regularmente com lactentes.

CONCLUSÃO: A existência de uma vacina contra a *pertussis* segura e eficaz em adolescentes e adultos permite a oportunidade para a vacinação nestes grupos etários, de forma a reduzir o impacto da tosse convulsa. Contudo se for introduzida esta estratégia deverá ser dada prioridade a grupos de risco como grávidas, profissionais de saúde e contactos próximos de recém-nascidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Bordetella pertussis*, tosse convulsa, vacinação, epidemiologia, novas estratégias

# ABSTRACT

---

**BACKGROUND:** The introduction of the *pertussis* vaccine in 1965, in the Portuguese National Vaccination Program, led to a reduction of over 90% of the whooping cough notifications. Despite the very high immunization coverage, the incidence of whooping cough has been increasing for the last few years.

**AIMS:** This review aims to describe current epidemiological characteristics of *pertussis* in Portugal and discuss possible public health strategies to regain control of this disease.

**METHODS:** Selection of relevant articles published on MEDLINE – PubMed database, published in English or Portuguese, between 1990 and 2016. Official documents from Portuguese Directorate-General of Health and World Health Organization were included.

**DEVELOPMENT:** In addition to the increasing incidence of whooping cough case age pattern has changed, with a larger number of adolescents and adults affected. The overwhelming majority of cases continue to occur in unvaccinated or incompletely vaccinated young infants, who are at greater risk for severe disease and death. In regions with high immunization coverage adults and adolescents close to children are thought to be the main source of the disease. This increasing incidence supports the need for new vaccination strategies to protect young children. Boosting immunization in adolescents and adults, during pregnancy, in newborn's close contacts or health-care workers are some of the strategies for *pertussis* control.

**CONCLUSION:** The availability of a vaccine against *pertussis*, safe and effective for both adolescents and adults, provides an opportunity to vaccinate these individuals, which may constitute a good strategy in order to reduce the health burden of *pertussis*. If this control strategy is implemented, pregnant women, health-care workers and newborn's close contacts should be the prioritized risk groups.

**KEYWORDS:** *Bordetella pertussis*, whooping cough, vaccination, epidemiology, new strategies

# AGRADECIMENTOS

---

Ao meu orientador, Dr. Carlos Carvalho, pela disponibilidade, atenção e ajuda.

Aos meus pais e irmã, pela força, dedicação e suporte.

À Lúcia, que sempre acreditou em mim.

Aos meus amigos, especialmente à Isabel, amiga de todas as horas desde o primeiro dia, ao Zé, que me acompanha há quase uma década e à Joana pelas longas horas passadas. Ao Pedro, pelo carinho e compreensão.

# ÍNDICE

---

Lista de siglas e abreviaturas .....	II
Resumo .....	III
Abstract.....	IV
Agradecimentos .....	V
Índice.....	VI
1. Introdução .....	1
2. Vigilância Epidemiológica .....	3
3. Epidemiologia.....	5
4. Vacinação .....	9
5. Novas estratégias de vacinação.....	12
5.1. Vacinação de Adolescentes e Adultos .....	13
5.2. Vacinação na Gravidez.....	15
5.3. Vacinação Seletiva de Contactos Próximos do Recém-Nascido (“ <i>Cocooning</i> ”).....	17
5.4. Vacinação de Profissionais de Saúde .....	18
5.5. Vacinação de Recém-Nascidos .....	19
6. Conclusões.....	21
6.1. Perspetivas Futuras.....	22
7. Referências Bibliográficas.....	24

# 1. INTRODUÇÃO

---

A tosse convulsa é uma doença infecciosa causada pela *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), um cocobacilo pleomórfico gram-negativo de crescimento fastidioso. Os seres humanos são o único reservatório e a transmissão é feita por contacto com gotículas respiratórias geradas pela tosse ou espirro de pessoas infetadas, principalmente nas primeiras duas semanas após o início dos sintomas<sup>[1] [2] [3] [4] [5]</sup>.

Após a infeção, o período de incubação é de 7 a 10 dias. A progressão da doença está dividida em fase catarral, paroxística e convalescente. A fase catarral é marcada por sinais não específicos do trato respiratório superior, com duração de 1 a 2 semanas. A fase paroxística é a mais distintiva e dura 2 a 4 semanas: a tosse ocorre em paroxismos durante a expiração, causando dispneia e protrusão da língua, e é frequentemente acompanhada do silvo inspiratório característico desta doença e de vômito<sup>[1] [5] [6]</sup>. Nos recém nascidos não são comuns os sinais clássicos da doença, nomeadamente o silvo inspiratório. São frequentes apneia e “*apparent life threatening event*”. Por fim, a fase convalescente é marcada pela resolução gradual dos sintomas durante 1 a 2 semanas. Apesar de geralmente a doença durar 6 a 8 semanas, a tosse residual pode persistir durante alguns meses, especialmente em momentos de *stress* físico ou respiratório<sup>[1] [5]</sup>. Em crianças vacinadas, adolescentes e jovens adultos a sintomatologia pode ser bastante mais ligeira e manifestar-se apenas como tosse persistente<sup>[5]</sup>.

Enquanto os adultos e adolescentes apresentam geralmente formas benignas da doença, caracterizados por tosse persistente não produtiva, raramente acompanhada do silvo inspiratório, nas crianças e bebés podem surgir casos mais graves e complicados. A pneumonia é a complicação mais frequente. Hipoxia, convulsões, encefalopatia, desnutrição e morte são outras das complicações descritas nestes doentes. A intensidade dos paroxismos pode causar pneumomediastino, pneumotórax, enfisema intersticial ou subcutâneo, epistaxe, hérnias e hemorragias retinianas e subconjuntivais. A maioria das crianças recupera a função pulmonar normal<sup>[1] [6]</sup>.

A doença é prevenível pela vacinação e é, desde 1950, de declaração obrigatória<sup>[7] [8]</sup>. Após a introdução da vacina no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 1965 o número de casos notificados diminuiu mais de 90%<sup>[9]</sup>.

Das doenças incluídas no Programa Nacional de Vacinação, esta é uma das que se encontram menos controladas nos países desenvolvidos, permanecendo endémica em Portugal e em todo o mundo, não sendo previsível um controlo adequado com as estratégias vacinais em curso <sup>[3]</sup> <sup>[10]</sup> <sup>[11]</sup>. Os ciclos epidémicos ocorrem a cada 2 a 5 anos (geralmente 3-4 anos), mesmo após a introdução de programas de vacinação efetivos e tendo atingido altas coberturas vacinais <sup>[3]</sup>.

O tratamento e a profilaxia da doença aos contactos próximos não imunizados fazem-se com recurso a antibioterapia, tendo como objetivo diminuir a gravidade da doença e/ou impedir a sua disseminação <sup>[1]</sup>.



## 2. VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

---

A vigilância da tosse convulsa, tal como de outras doenças infecciosas, tem como objetivos principais sustentar a intervenção de Saúde Pública através da identificação rápida de situações de surto, identificação dos principais fatores de risco para a doença e avaliação da eficácia do esquema de vacinação. Em países com taxas de cobertura vacinais elevadas, como Portugal, a monitorização da doença é fundamental para orientar as políticas de vacinação <sup>[12]</sup>. Os casos de tosse convulsa, bem como de outras doenças sujeitas a declaração obrigatória, são notificados desde 1 de junho de 2014, de forma eletrónica na plataforma do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica <sup>[13]</sup>. Os casos podem ser classificados como possíveis (quando preenchem apenas critérios clínicos), prováveis (quando preenchem critérios clínicos e epidemiológicos) e confirmados (quando preenchem critérios clínicos e laboratoriais) <sup>[13]</sup><sup>[14]</sup>.

De acordo com o Despacho n.º 5681-A/2014 da Direção-Geral da Saúde, os critérios clínicos de tosse convulsa incluem tosse persistente durante duas semanas e, pelo menos, um dos seguintes: tosse paroxística, gemido ou silvo inspiratório, vômitos provocados pela tosse ou qualquer diagnóstico médico de tosse convulsa ou episódio de apneia dos lactentes. A nível laboratorial deve ser observado pelo menos um dos três critérios: isolamento de *Bordetella pertussis* a partir de uma amostra biológica, deteção de ácido nucleico de *Bordetella pertussis* em produto biológico ou resposta de anticorpos específica para *B. pertussis*. A nível epidemiológico é critério o contacto próximo com um caso confirmado <sup>[14]</sup><sup>[15]</sup>.

Apesar dos critérios estabelecerem a presença de tosse durante pelo menos duas semanas, num estudo retrospectivo dos casos de tosse convulsa internados entre 1993 e 2012, no Centro Hospitalar do Porto e Hospital de Crianças Maria Pia, verificou-se que a duração da tosse era na maioria dos internamentos (80,6%) inferior a 14 dias (contados à data do internamento) <sup>[16]</sup>. A maior capacidade de diagnóstico, com a implementação de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) para o DNA (*deoxyrribonucleic acid*) de *Bordetella pertussis*, bem como a procura mais precoce de cuidados médicos e uma maior sensibilidade dos clínicos dado o contexto epidemiológico podem ser possíveis explicações para a tosse ter duração inferior a 14 dias, à data do diagnóstico. A ausência de tosse em crianças é ainda justificada

pela possibilidade de a tosse convulsa em recém-nascidos se apresentar apenas por apneia e cianose. Assim, é de equacionar a revisão dos critérios clínicos de caso <sup>[16]</sup>.

Os casos de *Bordetella pertussis* da região de Saúde do Norte são confirmados laboratorialmente no Laboratório de *Bordetella* da Unidade de Referência das Doenças Evitáveis por Vacinação do Departamento de Doenças Infeciosas do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge – Porto <sup>[17]</sup> <sup>[18]</sup>. Para um caso ser confirmado laboratorialmente é necessária uma cultura positiva, PCR positiva para o DNA da *Bordetella pertussis* ou evidência de seroconversão, definida como uma elevação dos títulos de imunoglobulina (Ig) G antitoxina *pertússica* (*anti-PT*) 3 ou 4 semanas após o início de tosse (em indivíduos que não foram vacinados neste período) ou valor único de IgG anti-PT superior a 100EU/ml <sup>[5]</sup> <sup>[19]</sup>.

### 3. EPIDEMIOLOGIA

---

A tosse convulsa é uma causa importante de mortalidade e morbidade em crianças em todo o mundo e, apesar das altas coberturas vacinais, continua a ser um problema de Saúde Pública, sendo endémica em todos os países <sup>[3]</sup>. Em 2014, com a estimativa da primovacinação a atingir uma cobertura de 86% em todo o mundo, foram reportados 139786 casos de tosse convulsa <sup>[20] [21]</sup>. Estima-se que, em 2015, tenham morrido mais de 50 mil crianças até aos 5 anos devido à doença, embora haja alguma incerteza relativamente a estes valores, dada a escassez de dados concretos, sobretudo de países subdesenvolvidos <sup>[3] [22]</sup>.

As vacinas para a tosse convulsa foram introduzidas nos anos 50 do século passado. Até esta altura, a doença era uma das principais causas de mortalidade infantil a nível global. A introdução de programas de vacinação associou-se a um declínio muito significativo no número de casos e mortes causados pela *B. pertussis*: estima-se que, se não existisse vacinação, o número de mortos em 2001 seria superior a 1,3 milhões <sup>[23]</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, em 2008, 687 mil mortes tenham sido evitadas pela vacinação global. Apesar da cobertura vacinal ter vindo a aumentar desde 2000, 18,7 milhões de crianças em todo o mundo continuavam por vacinar em 2014 – 60% dessas residindo em apenas 10 países <sup>[24]</sup>.

Em Portugal a vacina foi introduzida em 1965. Desde essa altura o número de casos diminuiu drasticamente [figura 1] <sup>[9]</sup>. Apesar disso, nos últimos anos o número de casos de tosse convulsa tem vindo a aumentar, um fenómeno que também tem sido verificado noutros países <sup>[5]</sup>. O número de casos de tosse convulsa superior ao esperado, dada a variabilidade periódica da doença, quando comparada com ciclos anteriores, levou a que se considerasse que estamos perante uma reemergência da tosse convulsa [figura 1] <sup>[3]</sup>.

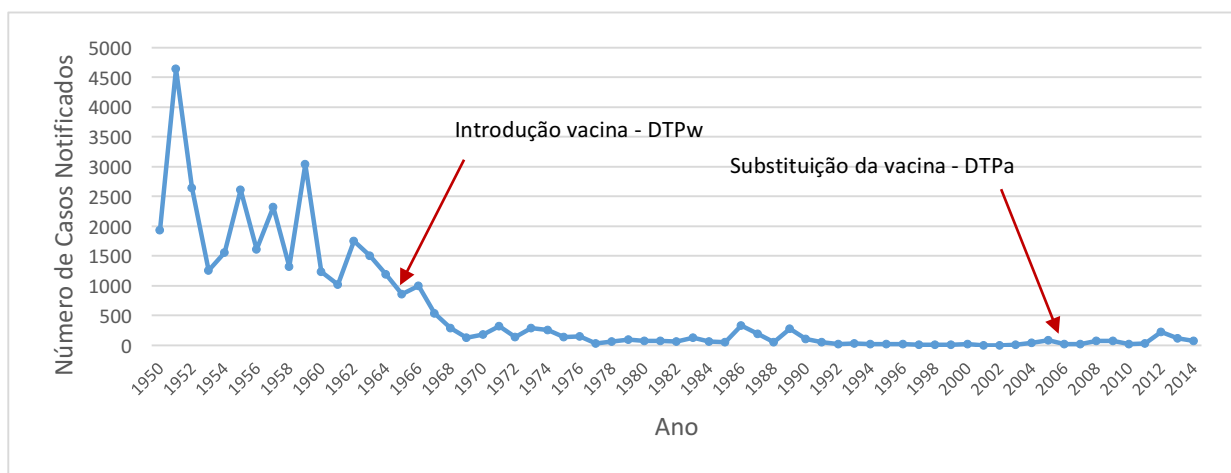


Figura 1: Número de casos notificados de tosse convulsa entre 1950 – 2014 (anual) <sup>[9]</sup>

DTPw: difteria-tétano-*Pertussis* (célula inteira); DTPa: difteria-tétano-*Pertussis* acelular

Numa revisão realizada pela OMS em 2014, em que foram analisados dados de dezanove países, verificou-se que na maioria dos países o aumento do número de casos não representa uma reemergência de *pertussis*, refletindo antes a ocorrência de surtos da doença bem localizados no espaço e no tempo <sup>[3]</sup>. Fatores que provavelmente contribuíram para o aumento do número de notificações de tosse convulsa parecem ter sido o diagnóstico e notificação mais eficazes (novos métodos de diagnóstico e/ou desenvolvimento de novas definições de caso) ou confirmação laboratorial mais sensível <sup>[2] [10]</sup>.

A par do aumento de número de casos tem sido verificado um aumento do peso relativo dos casos em adolescentes e adultos, particularmente em países onde as novas vacinas acelulares substituíram as anteriores vacinas (de célula inteira). Este desvio na idade dos casos pode ser explicado em parte pelo maior reconhecimento da doença atípica em pessoas mais velhas, maior sensibilidade laboratorial e melhor vigilância <sup>[2] [10]</sup>.

Fatores como a perda de imunidade ao longo do tempo e a expansão de clones com polimorfismo antigénico levam a que as vacinas contra a tosse convulsa sejam talvez as menos efetivas das vacinas pediátricas <sup>[25] [26]</sup>.

Dos cinco países analisados em que parece estar a ocorrer uma real reemergência da doença (Austrália, Chile, Estados Unidos da América, Portugal e Reino Unido), quatro utilizam em exclusivo a vacina acelular – sendo o Chile o único destes países que continua a utilizar a vacina de célula inteira <sup>[3] [4]</sup>.

Para efeitos de investigação da eficácia das vacinas acelulares contra a tosse convulsa, no início dos anos 90, foi definido pela OMS que se consideraria um caso quando a duração da tosse era superior a 21 dias e havia confirmação laboratorial ou ligação epidemiológica. Esta definição parece ter contribuído para uma sobrestimativa da eficácia da vacina, uma vez que casos com menos tempo de sintomas foram considerados não-casos (havendo indicações de que quando indivíduos vacinados adoecem a sintomatologia tem menor duração [27] [28]).

Infeções provocadas por outras espécies do género *Bordetella*, como a *parapertussis*, que são causa de patologia respiratória semelhante eram até há alguns anos identificadas como *pertussis*. A ausência de imunidade conferida pela vacina a estes patógenos era erradamente identificada como ineficácia da vacina, uma vez que não é expectável que a vacina confira proteção a esta espécie [29] [30].

Entre 2011 e 2014, a proporção de casos de tosse convulsa em pessoas com mais de 1 ano variou entre 13 e 26%, contrariando o observado no início do milénio (entre 2001 e 2006 estes valores variaram entre 0 e 5%) [figura 2] [9] [31] [32] [33].

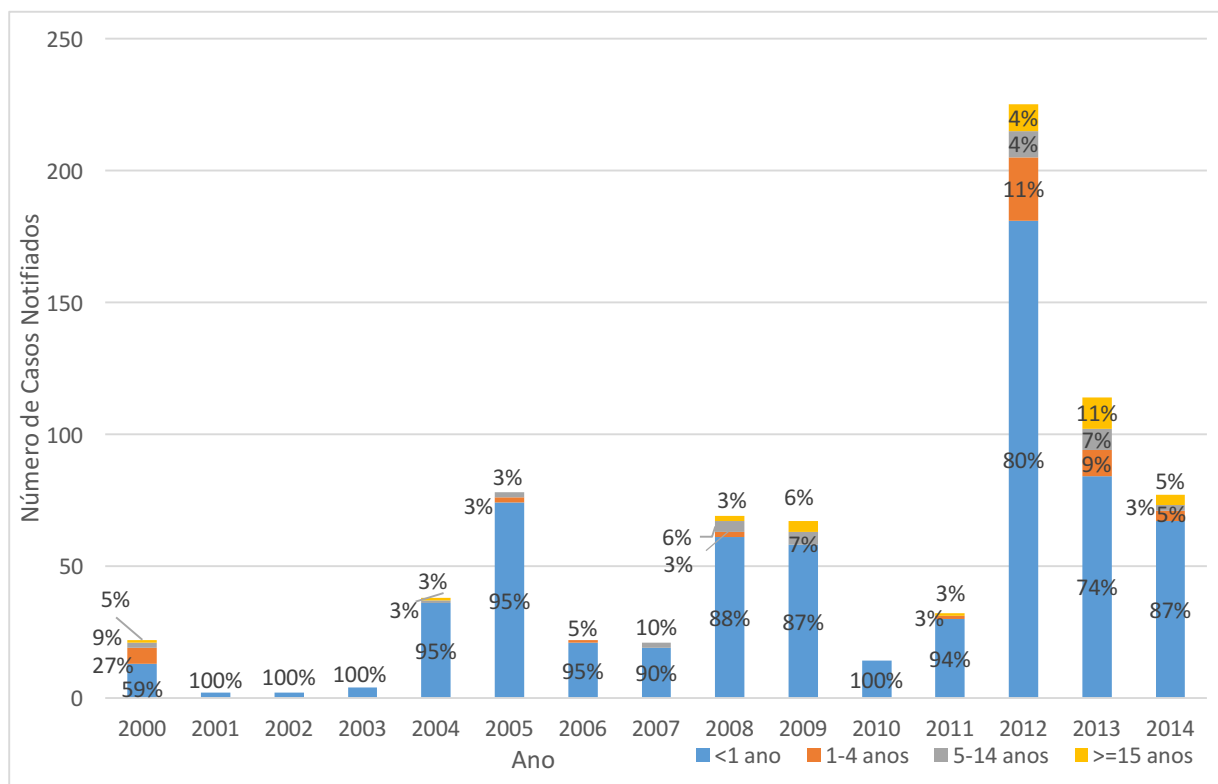


Figura 2: Proporção de casos de tosse convulsa notificados entre 2004-2014 (anual), desagregados por grupo etário [9] [31] [32] [33].

Em crianças, as fontes de infecção por *B. pertussis* são frequentemente atribuídas aos membros da família, frequentemente pais ou irmãos mais velhos. Nas regiões com elevadas coberturas vacinais crê-se que são os adolescentes e os adultos o principal reservatório da bactéria [2]. A vacinação em massa, ao condicionar a diminuição da circulação da bactéria e consequentemente a diminuição da imunidade conferida pela infecção natural, tornou adolescentes e adultos mais suscetíveis do que na era pré-vacinal [10].

Entre 2011 e 2014 foram notificados 448 casos de tosse convulsa em Portugal, 26% dos quais na região de saúde do Norte [9]. Embora a maioria desses casos tenha ocorrido em crianças com idade abaixo da recomendada para vacinação, a proporção de casos em adolescentes e adultos é a que mais tem aumentado [figura 2] [6] [9].

Entre 2004 e 2006, numa caracterização dos casos de tosse convulsa da região Norte de Portugal, verificou-se que a tosse foi o sintoma mais comum, na maioria dos casos na forma paroxística, seguindo-se os sibilos respiratórios e a cianose. Durante este período todas as crianças (78 crianças) tiveram internamento hospitalar, tendo sido verificados dois óbitos abaixo de um mês de idade. A informação sobre a fonte de infecção foi escassa, pelo que uma das recomendações que resultaram deste estudo foi a alteração do inquérito epidemiológico, de forma a ser possível a recolha de dados sobre a ocorrência de sintomas e profilaxia de familiares/contactos [7] [8].

Estima-se que apenas 5% a 25% dos casos de tosse convulsa são notificados em Portugal, devido às dificuldades associadas à confirmação laboratorial ou à baixa especificidade das manifestações clínicas. A tosse convulsa manifesta-se de forma insidiosa nas crianças mais velhas e nos adultos, apenas com tosse prolongada, que em muitos casos manifestam apenas um ligeiro incómodo, e não são diagnosticados. Adolescentes e adultos podem não procurar assistência médica ou então ser avaliados tardiamente, o que dificulta a confirmação laboratorial [34].

## 4. VACINAÇÃO

---

O esquema de vacinação da tosse convulsa não é uniforme em todo o mundo, existindo várias estratégias em curso, com diferentes vacinas e diferentes coberturas vacinais [10].

A vacina combinada contra a tosse convulsa, difteria e tétano foi introduzida em Portugal em 1965, na forma de uma vacina tríplice incluindo um componente *pertussis* do tipo célula inteira (difteria, tétano e *pertussis whole-cell* - DTPw). Em 2006 esse componente foi substituído por um acelular (Pa) devido à maior segurança e menor reatividade relativamente à célula inteira (Pw) [6] [17] [27].

Na era pré-vacinação, a incidência global da doença era de 100-200 casos/100 mil habitantes [1]. Em Portugal, na última década, a incidência da doença tem-se mantido entre 0,02 a 0,72/100 mil habitantes [6].

Desde a introdução da DTPw em Portugal, as coberturas vacinais têm sido entre 93% e 96% [6] [35]. A cobertura vacinal nacional, definida como a proporção de crianças que recebeu atempadamente todas as vacinas que fazem parte do Programa Nacional de Vacinação (onde se inclui a vacinação contra a tosse convulsa), está estimada em 93% a 98% nas crianças até aos 12 meses de idade (entre 1993 e 2012) e entre 89% e 97% nas crianças até aos 7 anos (entre 2007 e 2012) [4].

A vacina difteria-tétano-*pertussis* acelular (DTPa) é atualmente disponibilizada em Portugal em combinações tetra e pentavalentes, podendo as primeiras incluir Poliovírus inativado (DTPa-VIP) ou *Haemophilus influenza* do serótipo B (DTPa-Hib) e a última Poliovírus inativado e *Haemophilus influenza* do serótipo B. (DTPa-Hib-VIP) [35].

O esquema vacinal para a tosse convulsa adotado em Portugal prevê a primovacinação com 3 doses de DTPa, no primeiro ano de vida, e reforços no segundo ano de vida e na idade pré-escolar [tabela 1], indo de encontro às recomendações da OMS [3] [36].

Tabela 1: Esquema de vacinação para a tosse convulsa previsto no Programa Nacional de Vacinação [35]

DTPa – Hib- VIP: vacina difteria-tétano-tosse convulsa (*pertussis* acelular)-*Haemophilus influenzae* do serotipo b-poliomielite; DTPa – Hib: vacina difteria-tétano-tosse convulsa (*pertussis* acelular) - *Haemophilus influenzae* do serotipo b; DTPa –VIP: difteria-tétano-tosse convulsa (*pertussis* acelular)-poliomielite

	Primovacinação			Reforço	
Idade	2 meses	4 meses	6 meses	18 meses	4/5 anos
Vacina recomendada	DTPa – Hib- VIP	DTPa – Hib- VIP	DTPa – Hib- VIP	DTPa – Hib	DTPa –VIP

O conteúdo antigénico das vacinas acelulares é variável, podendo conter dois a cinco antígenos de *B. pertussis*: antitoxina pertússica, hemaglutinina filamentosa, pertactina e fimbrias tipo 2 e 3 [1].

As vacinas acelulares foram inicialmente licenciadas com base em estudos que sugeriam eficácia semelhante a curto-prazo (até 3 anos após a primovacinação), mas menor reatogenicidade [27]. No entanto, uma revisão publicada em 2016 concluiu que a proteção conferida, a curto-prazo, pela vacina acelular é de 84%, enquanto a proteção pela vacina de célula inteira é de 94%. Estes resultados são consistentes com o reaparecimento da doença e a perda aparente de imunidade à *B. pertussis* na população [2] [37].

A menor eficácia da vacina acelular e alterações genéticas podem estar a contribuir para a reemergência da doença [2] [29]. No entanto, embora mutações genéticas dos antígenos da *B. pertussis* em circulação sejam referidas, por vezes, como uma das causas da ineficácia da vacina, até à data não há evidência de menor eficácia de vacinas relativamente a variantes alélicas da *B. pertussis* [3] [11] [38] [29].

A primeira meta-análise realizada sobre a duração da imunidade à *pertussis*, após a imunização infantil, revelou que a probabilidade de desenvolver tosse convulsa aumenta 1,33 vezes a cada ano após a última imunização com DTPa. Com a perda da proteção 8,5 anos após a última dose, apenas 10% das crianças estarão protegidas contra a doença. Os autores consideraram que embora a vacina acelular seja segura, a adoção destas vacinas implica a necessidade de *booster* mais precoce e *boosters* repetidos para atingir o efeito de imunidade de grupo no controlo da transmissão da doença [39].

Várias investigações levadas a cabo para determinar a duração da imunidade conferida por estas vacinas sugerem que a acelular garante proteção durante um período de tempo



inferior à vacina de célula inteira. O esquema de primovacinação e reforços aos 2 e 6 anos confere proteção até seis anos em países que utilizem vacina Pw. Em países que utilizem Pa a proteção poderá não ser tão longa, como evidenciado nos Estados Unidos e Austrália [40].

Num estudo realizado em primatas vacinados com DTPw, foi desenvolvida resposta *B. pertussis* específica para Th1/Th17, enquanto animais vacinados com DTPa desenvolviam resposta Th1/Th2, sugerindo que o tipo de resposta imune pode estar na origem das diferenças observadas. A resposta induzida pela vacina acelular é discordante da observada pela infecção natural, apresentando falhas na prevenção da colonização ou transmissão, o que parece ser uma explicação plausível para a reemergência da tosse convulsa [41].

A durabilidade da proteção na população é difícil de estimar, variando entre 4 a 15 anos após a vacinação, menos tempo do que a doença natural [6] [5] [42].

Para a imunização de adolescentes e adultos estão licenciadas vacinas combinadas acelulares difteria-tétano-tosse convulsa, com antígenos *pertussis* e difteria em menor quantidade (dTpa) [43] [44].

Em 2006, o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) Americano recomendou a vacinação dos adolescentes entre os 11 e os 18 anos, que tivessem completado as cinco doses de vacina, com dTpa, bem como séries de vacinação para adultos entre os 19 e os 64 anos, nomeadamente em intervalos de 2 anos para adultos em contacto próximo com crianças. A partir de 2010, estas recomendações passaram a incluir alguns adultos com mais de 64 anos e crianças não vacinadas entre 7 e 11 anos [45] [46].

As vacinas disponíveis atualmente têm problemas significativos relativamente à eficácia a curto e longo prazo e até ao desenvolvimento de novas vacinas a imunidade vitalícia não é alcançável. Assim, mesmo com uma política de imunização universal de adultos e crianças não será possível interromper a circulação da *B. pertussis*. Para proteger os grupos mais vulneráveis poderá ser importante imunizar todas as mulheres grávidas, contactos de crianças e/ou antecipar a primovacinação [47].

## 5. NOVAS ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO

---

A tosse convulsa está longe da erradicação, não se prevendo que isso possa vir a ser possível com os esquemas vacinais presentemente recomendados a nível mundial <sup>[10]</sup>. Pela sua dinâmica de transmissão continua a ser um problema de Saúde Pública e o aumento da incidência que se tem verificado nos últimos anos aponta para a necessidade de serem desenvolvidas novas estratégias <sup>[10]</sup> <sup>[17]</sup>. Atualmente nenhuma das vacinas disponíveis, nem a infeção prévia por *B. pertussis* permitem uma proteção duradoura contra a doença <sup>[10]</sup> <sup>[47]</sup>.

Em cada país, a estratégia de vacinação deverá depender do plano vacinal em curso, da situação epidemiológica local, do custo de um caso de tosse convulsa nos variados grupos etários e da acessibilidade à vacinação para a população-alvo <sup>[10]</sup>. Países que utilizem esquemas vacinais alternativos com sucesso e tenham implementados sistemas de vigilância epidemiológica adequados devem continuar a utilizá-los <sup>[40]</sup>.

O aumento do número de casos justifica o desenvolvimento de estratégias que protejam indiretamente as crianças abaixo da idade recomendada para vacinação, grupo em que a doença se manifesta de uma forma mais grave <sup>[10]</sup>.

A reinstituição do uso de outras vacinas difteria-tétano-tosse convulsa (DTP), doses superiores de antigénios nas vacinas acelulares ou a adição de um adjuvante que permita a estimulação da resposta imunitária podem ser alternativas válidas <sup>[48]</sup>. Múltiplas abordagens para desenvolver novas vacinas ou melhorar as vacinas atualmente disponíveis podem eventualmente requerer iniciativas globais, com o objetivo de criar vacinas de nova geração através de parcerias público-privadas <sup>[49]</sup>.

Atualmente algumas estratégias de vacinação de reforço com dTpa durante a vida adulta estão recomendadas, de forma isolada ou combinada <sup>[2]</sup>. Entre os esforços para interromper a circulação de *pertussis*, são várias as novas estratégias vacinais sugeridas - incluindo a vacinação de grávidas, dos contactos próximos da criança (*cocooning*), antecipação da primeira dose de vacina e reforço da vacinação de adultos e adolescentes. Algumas destas estratégias são atualmente utilizadas por alguns países:

Vacinação de adultos: Alemanha (reforços decenais), Estados Unidos da América (adultos com esquema vacinal em atraso), Israel (grupos de risco), Irlanda (reforço decenal e grupos de risco), Suíça (reforço entre os 25 e os 29 anos, estratégia *cocooning*) <sup>[50]</sup>;

Vacinação de adolescentes: França, Itália, Reino Unido, Suíça <sup>[50]</sup>;

Vacinação de grávidas: Espanha, Israel, Reino Unido <sup>[50]</sup>.

A determinação da melhor estratégia de vacinação de adultos requer o estudo do impacto epidemiológico e económico das estratégias alternativas <sup>[51]</sup>.

É ainda importante ter em conta que alterações ao esquema vacinal da *pertussis* poderão afetar a vacinação contra outros agentes, nomeadamente Poliovírus, *Haemophilus influenza* do serótipo B, vírus da hepatite B e *Streptococcus Pneumoniae* (particularmente se combinações em vacinas, como a pentavalente, forem usadas) <sup>[40]</sup>.

## **5.1. VACINAÇÃO DE ADOLESCENTES E ADULTOS**

A administração rotineira da vacina *pertussis* acelular em adolescentes e adultos tem como principal objetivo aumentar a proteção e reduzir a transmissão da doença às crianças suscetíveis <sup>[2]</sup>.

A incidência de infeção por *pertussis* em adolescentes e adultos parece ser 1% por ano, sendo a infeciosidade maior nos indivíduos que apresentem tosse com duração igual ou superior a 21 dias. Aparentemente existem cinco casos assintomáticos ou clinicamente não valorizáveis por cada caso enquadrável nos critérios de diagnóstico. Algumas destas infeções representam fontes de transmissão na comunidade, particularmente para crianças mais novas ou com menor imunidade e que podem ter doenças mais complicadas <sup>[52]</sup>. Estima-se que mesmo em países com boa cobertura vacinal (superior a 70%) a proporção de crianças suscetíveis à doença poderá ser de 10% até 1 ano após a vacinação completa, 60% após 5 anos e 100% após 15 anos <sup>[53]</sup>.

De acordo com as recomendações da OMS, apenas vacinas dTpa devem ser usadas em pessoas com idade igual ou superior a 6 anos <sup>[3]</sup>. As vacinas acelulares para uso em adolescentes e adultos foram licenciadas com base em estudos de segurança e imunogenicidade, diferindo relativamente à quantidade de toxóide diftérico e componentes antigénicos de *pertussis*. Atualmente existem duas formulações, uma com três e outra com cinco componentes antigénicos da bactéria. Embora tenham formulações ligeiramente diferentes, considera-se que tenham segurança e imunogenicidade equivalentes. Além disto, a

proteção conferida pela vacina dTpa, contra o tétano e a difteria, não apresenta diferenças relativamente à vacina difteria- tétano (dT) [2] [43] [54].

A segurança da DTPa foi testada, na maioria das investigações, em adolescentes e adultos que receberam primovacinação com DTPw, pelo que são necessários mais dados em adolescentes que receberam apenas DTPa [55].

Uma única dose de dTpa em adolescentes e adultos é altamente imunogénica com resposta de anticorpos para *B. pertussis* significativamente maior do que a observada aos 7 meses, altura em que já deve ter sido completado o esquema de primovacinação [2]. Um mês após a administração de dTpa, 92% dos indivíduos apresenta anticorpos contra o toxoide da *B. pertussis* [56].

A substituição sistemática do reforço da vacina dupla difteria-tétano pela vacina tripla difteria-tétano-tosse convulsa acelular, na adolescência, já foi efetuada em alguns países e é uma medida que poderia ser indicada em Portugal, mantendo-se a indicação da vacina dT para os reforços subsequentes a cada 10 anos [10]. No entanto, o declínio da imunidade, 5 a 15 anos após a última dose de reforço poderá levar a um aumento da suscetibilidade em adultos em idade fértil [3].

Para contornar este problema alguns países sugerem reforços na idade adulta, não havendo evidência suficiente do impacto desta estratégia [6] [12]. Em 2014, a cobertura vacinal da dT, em Portugal, nos indivíduos que completaram 65 anos (nascidos em 1949) foi de 75%, tendo-se verificado uma evolução muito favorável na cobertura vacinal com a dT nesta coorte [35]. Assim, a substituição da vacina dT pela dTpa parece ser a forma mais pragmática de vacinar adultos, dada a existência prévia do reforço decenal no Programa Nacional de Vacinação [51]. Esta alta taxa de cobertura vacinal sugere que, em Portugal a imunidade de grupo poderá ser alcançada [2].

As avaliações económicas dirigidas à estratégia de reforço em adolescentes sugerem um custo-benefício positivo, estimando-se uma redução de 0,7 a 1,8 milhões de casos anualmente, nos Estados Unidos. No entanto, a maioria destas avaliações apresenta importantes limitações, sendo frequentemente ignorados fatores tais como a imunidade de grupo ou a subnotificação [2] [10] [57].

Enquanto novos estudos são necessários para avaliar a eficácia a longo-termo das vacinas dTpa disponíveis, e até à introdução de uma vacina mais duradoura, a comunidade

científica sugere a vacinação com Tdpa a partir dos 9 anos, e não apenas aos 11 anos. Adicionalmente é sugerido um reforço da vacina a cada 5 a 10 anos, bem como reforços a cada 2 a 3 anos durante surtos regionais de tosse convulsa <sup>[58]</sup>. Ainda não se tem a certeza de que o intervalo de 10 anos entre as doses de reforço seja o ideal para manter a imunidade contra a *B. pertussis* <sup>[2]</sup>.

Antes da introdução da vacina para adultos e adolescentes é necessário garantir uma alta cobertura vacinal em crianças. A decisão de introduzir um reforço na idade adulta deve depender do contexto epidemiológico local, da estimativa da contribuição desta faixa etária como fonte de infecção e seleção de grupos de adultos e adolescentes para a vacinação <sup>[3]</sup>. Na implementação de um programa de imunização rotineiro a todos os adultos, os profissionais de saúde devem ter prioridade para receber a vacina e na implantação de um programa de vacinação de profissionais de saúde, aqueles que lidem com grupos de risco, nomeadamente crianças e grávidas devem ser considerados prioritários <sup>[3]</sup>.

Globalmente, há evidências da necessidade para vacinação *pertussis* em adolescentes <sup>[54]</sup>. Na ausência de vacinação universal de adultos, a vacinação de adolescentes não é suficiente para controlar a circulação de *B. pertussis* e a sua transmissão a crianças <sup>[59]</sup>. Apesar de tudo, como um prelúdio à vacinação universal de adultos, considera-se que a vacinação universal imediata de adolescentes possa ser instituída em países onde tal seja economicamente viável <sup>[59]</sup>.

Espera-se que a imunização de adultos e adolescentes gere imunidade e reduza as infecções e transmissão de *pertussis* na comunidade. Esta parece ser a melhor estratégia para reduzir a doença em todos os grupos etários <sup>[52]</sup>.

## **5.2. VACINAÇÃO NA GRAVIDEZ**

A vacinação no terceiro trimestre da gravidez é segura e parece ser efetiva na proteção de recém-nascidos demasiado novos para serem vacinados. A proporção de mulheres em idade fértil com anticorpos séricos para a *B. pertussis* difere de comunidade para comunidade, mas é geralmente inferior a 50%. A ausência de imunidade materna contra a tosse convulsa leva a que os recém-nascidos sejam susceptíveis à infecção <sup>[60]</sup>.

A vacinação de grávidas no terceiro trimestre da gravidez não está associada a eventos adversos, quer a nível materno como fetal e no recém-nascido, parecendo ser uma estratégia eficaz e segura na proteção de lactentes com idade abaixo da recomendada para vacinação. No entanto, esta conclusão aplica-se apenas às vacinas acelulares, dado que não há estudos de imunogenicidade e eficácia sobre as vacinas de célula inteira, bem como sobre o uso de dTpa em gravidezes sucessivas. São necessários mais estudos, controlados e aleatorizados, que avaliem a eficácia e segurança da vacina na gravidez <sup>[61]</sup> <sup>[62]</sup>.

A vacinação da grávida apresenta vantagens relativamente ao *cocooning* (vacinação de contactos próximos do recém-nascido). Em 2014, num estudo randomizado que comparava a segurança e imunogenicidade da dTpa durante o terceiro trimestre de gravidez com a vacinação pós-parto, concluiu-se que os títulos de anticorpos em mulheres que receberam dTpa durante a gravidez eram superiores do que naquelas que receberam após o parto. Verificou-se também que a resposta de anticorpos em todos os recém-nascidos após a quarta dose de vacina era igual <sup>[63]</sup> <sup>[64]</sup>. A presença de anticorpos maternos pode interferir com a posterior resposta vacinal do DTPa no lactente, mas a sua relevância parece ser mínima <sup>[65]</sup>. A Sociedade Portuguesa de Infeciologia Pediátrica e a Sociedade Portuguesa de Pediatria consideram que em alturas de surtos, como a que ocorre atualmente na Europa, a vacinação durante o terceiro trimestre da gravidez deve ser considerada <sup>[6]</sup>.

No período pós-parto, o leite materno contém Ig A secretórias (predominantemente) e Ig G específicas. Em mulheres vacinadas com dTpa no final da gravidez foram detetados níveis superiores de anticorpos, relativamente a mulheres não vacinadas, sendo as diferenças mais aparentes no colostro. Os níveis de Ig G e Ig A específicos apresentaram uma redução significativa na primeira quinzena pós-parto, mas os anticorpos Ig A estavam ainda presentes nas mulheres vacinadas até 8 semanas após o parto <sup>[66]</sup>.

O ACIP Americano recomenda a vacinação de grávidas, preferencialmente entre as 27 e as 36 semanas de gestação, bem como a vacinação pós-parto, antes da alta hospitalar a mulheres que nunca foram vacinadas ou cujo estado vacinal para *pertussis* seja desconhecido. Esta recomendação refere-se a cada gravidez, independentemente do tempo decorrido entre cada gestação <sup>[67]</sup>.

No Reino Unido, foi recomendada a vacinação de grávidas a partir de 2012, como uma medida temporária para proteger as crianças durante o surto epidémico. Um estudo caso-

controlo com o objetivo de avaliar esta estratégia concluiu que a vacina apresentava uma eficácia de 93%, capaz de reduzir a infeção por *pertussis* em crianças com menos de 2 meses. Assim, pensa-se que esta medida pode ser considerada em outros países com número elevado de casos de tosse convulsa [68].

O elevado impacto da vacinação das grávidas em países como o Reino Unido parece dever-se tanto ao efeito direto da passagem transplacentar de anticorpos e aumento dos níveis de anticorpos ao nascimento, na mãe e no recém nascido, como ao efeito indireto da diminuição da probabilidade de a mãe ter a doença no período pós-parto [3] [64] [68] [69].

### **5.3. VACINAÇÃO SELETIVA DE CONTACTOS PRÓXIMOS DO RECÉM-NASCIDO (“COCOONING”)**

Estima-se que a proporção de crianças infetadas com tosse convulsa por membros do agregado familiar seja cerca de 66%, enquanto que membros da comunidade contribuem para os restantes 34% dos casos [70].

O *cocooning* é a vacinação da mãe e de outros membros da família ou de prestadores de cuidados, que terão contacto íntimo com o bebé após o nascimento, e que não tenham sido vacinados há menos de 5 anos [5].

A adoção desta estratégia por países como Alemanha, Austrália, Estados Unidos e França apresentou resultados pouco conclusivos, com baixas coberturas vacinais e custo-eficácia inferior à imunização da grávida (que requer apenas uma dose), uma vez que o *cocooning* requer múltiplas doses para o agregado familiar [3] [6]. Um estudo caso-controlo, realizado entre 2009 e 2011, concluiu que o *cocooning* reduziu em 51% o risco de tosse convulsa em crianças com menos de 4 meses, quando ambos os pais estavam vacinados [6] [71].

O ACIP Americano concluiu que o *cocooning* isolado é uma estratégia insuficiente para prevenir a mortalidade e morbilidade causada pela tosse convulsa em crianças. De qualquer forma, recomenda que membros da família e outros contactos próximos da criança verifiquem o seu estado vacinal e que adolescentes e adultos, que tenham contactos próximos com crianças até aos 12 meses e não tenham recebido dTpa previamente, sejam vacinados com dTpa. Idealmente estes indivíduos devem receber a vacina até 2 semanas anteriores ao contacto com a criança [67] [63].

Os programas de *cocooning* atingiram uma cobertura materna razoável, mas sucesso limitado noutros membros da família, pelo que a adoção desta estratégia se torna um desafio em muitos países [3] [72]. Em regiões onde já existem coberturas vacinais superiores o impacto desta estratégia poderá ser maior [3]. De qualquer forma, o *cocooning* continuará a ser uma estratégia possível até que a cobertura vacinal em adultos seja suficiente para a proteção de grupo [2].

#### **5.4. VACINAÇÃO DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

Devido ao contacto com material infetado e pacientes, muitos profissionais de saúde estão em risco acrescido para a exposição e transmissão de doenças preveníveis pela vacinação, havendo vários estudos publicados sobre surtos de infeção nosocomial em unidades de saúde. A manutenção da imunidade é, por isso, uma parte essencial dos programas de prevenção e controlo da infeção para profissionais de saúde. O uso otimizado de vacinas salvaguarda estes profissionais e protege os doentes de serem infetados após o contacto com um profissional [6] [3] [73].

Em muitos países, são poucas as crianças com menos de seis meses a frequentar infantários, pelo que a vacinação de profissionais deste ramo pode não contribuir significativamente para a redução da mortalidade e morbilidade. De qualquer forma, as crianças que estão expostas a profissionais com *B. pertussis* estão em risco acrescido de contrair a infeção, dando relevância à importância de prevenção e diagnóstico destes indivíduos [59].

A vacinação seletiva de profissionais de saúde e profissionais de infantários e jardins de infância iria tornar a vacinação um pré-requisito para a profissão, bem como a necessidade de reforços durante a vida laboral. Em alguns países, a vacinação contra tosse convulsa como requisito mínimo já é necessária. O *timing* ideal para a vacinação depende da história vacinal previamente ao trabalho [3] [59].

Desde 2005 que o ACIP Americano recomenda que profissionais de saúde que nunca tenham recebido a vacina na vida adulta e que tenham contacto direto com doentes sejam vacinados com uma dose única de dTpa. Recomenda ainda que seja dada prioridade a profissionais que tenham contacto direto com crianças abaixo dos 12 meses e grávidas. A dTpa pode ser administrada independentemente da última dose de dT. No entanto, intervalos menores entre dTpa e dT podem aumentar o risco de reatogenicidade local [73]. Em 2014, estas



recomendações foram revistas, no sentido de estabelecer a necessidade de administrar doses adicionais de rotina, verificando-se que não há evidência de que doses adicionais previnam a transmissão da doença em unidades de saúde. Embora reforços de dTpa possam beneficiar os profissionais de saúde, a sua capacidade de interrupção da transmissão de tosse convulsa ou encurtamento de um surto da doença é limitada. O ACIP Americano reforça ainda a necessidade de profilaxia pós-exposição mesmo em profissionais que estejam vacinados [74].

Não há evidência que documente que a proteção destes profissionais com vacina acelular contribui para a redução de transmissão da doença a recém-nascidos e crianças, e é pouco claro a que nível a vacinação com Pa, nos três anos anteriores, previne a transmissão da infecção, a nível de cuidados de saúde. Assim, a vacinação de profissionais de saúde é considerada apenas parcialmente efetiva na prevenção da transmissão nosocomial de tosse convulsa [59]. Apesar disto, esta estratégia pode ser utilizada para prevenir transmissão nosocomial a crianças, se forem alcançadas altas taxas de cobertura vacinal [3]. A OMS recomenda a vacinação de profissionais de saúde, especialmente em unidades de cuidados intensivos neonatais e maternidades [3].

## **5.5. VACINAÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS**

Embora a vacinação neonatal, geralmente, não induza níveis aceitáveis de imunidade, estudos recentes sugerem que possa ocorrer sensibilização das células B e T, o que irá constituir a base para a resposta imune futura [75] [76].

A administração da vacina monovalente contra a tosse convulsa ao nascimento e no primeiro mês de vida parece induzir resposta imune aos dois meses. A antecipação da administração da DTPa para as 6 semanas tem sido proposta em vários países, sendo a idade aprovada para a primeira dose, pela maioria das autoridades reguladoras [6] [77]. Estudos relativos à eficácia de esquemas vacinais incompletos sugerem que o efeito protetor após a primeira dose da vacina é de aproximadamente 50%, e após duas doses é de 80%. Estes dados sustentam a administração precoce da primeira dose e a antecipação da administração da segunda e terceira doses em duas semanas, com bons resultados expectáveis relativamente a morbidade e mortalidade [77] [78]. Estes resultados poderiam favorecer a hipótese de atrasar a última dose da primovacinação para os 9 meses, uma vez que não há perda da imunidade após

as primeiras duas doses; no entanto, o atraso para completar a primovacinação poderia reduzir a proteção total contra a doença grave durante o primeiro ano de vida [3].

A antecipação da primovacinação com DTPa para o período neonatal, embora seja segura, parece interferir com a resposta imunitária posterior a três antígenos da *pertussis* e conta a difteria, alguns meses após a vacina [79].

A administração de uma dose da monovalente Pa é segura, bem tolerada e resulta em respostas de anticorpos mais precocemente, não induzindo tolerância imunológica a antígenos da *pertussis*. No entanto, parece haver interferência com a resposta a antígenos de superfície da hepatite B, *Haemophilus influenzae* do serótipo B e difteria [2] [80] [81]. Atualmente não existe vacina monovalente licenciada [82] [83].

Atualmente, a imunização neonatal não pode ser recomendada, uma vez que os dados existentes sobre a segurança desta vacina não são suficientes e o impacto não está bem estabelecido [3] [6]. Estudos adicionais são necessários para explorar a potencialidade desta estratégia no que diz respeito à redução da mortalidade e morbidade por *pertussis* nos três primeiros meses de vida [84].

A OMS, em áreas em que as crianças estão em maior risco de contágio, recomenda a imunização às 6 semanas, seguida de dois reforços com intervalos de 4 a 8 semanas, sendo a última dose administrada por volta dos 6 meses [3].

## 6. CONCLUSÕES

---

A introdução da vacina contra a tosse convulsa foi um marco muito importante na história desta doença, contribuindo de forma inegável para a diminuição da morbidade e principalmente da mortalidade causada pela doença, permitindo salvar milhões de vidas.

No entanto, a vacinação não confere imunidade duradoura e os esquemas vacinais utilizados atualmente não conferem a proteção que seria necessária. Até ao desenvolvimento de novas vacinas, capazes de induzir imunidade mais duradoura, novas estratégias de vacinação serão de equacionar – principalmente em países onde as vacinas estejam disponíveis e em que a sua implementação seja viável. Estas estratégias devem ser ajustadas em situações de surto.

Crianças com idade abaixo da recomendada para vacinação são as que apresentam maior risco de ficarem infetadas, e representam o grupo com maior morbimortalidade causada pela tosse convulsa, pelo que a proteção indireta deste grupo etário é uma das possibilidades mais estudadas (uma vez que não está provado que seja seguro e/ou eficaz vacinar recém-nascidos antes das seis semanas de idade). Isto poderá ser conseguido através da vacinação de outros indivíduos, em que a vacinação seja segura e que possam potencialmente transmitir a doença, como os adultos e adolescentes.

A vacinação de grávidas, no último trimestre, parece uma estratégia que facilmente atingirá altas coberturas vacinais e apresenta evidência de proteção das crianças quer direta como indiretamente. A vacinação de outros elementos do agregado familiar e contactos próximos da criança apresenta resultados na transmissão da infeção, mas parece ser mais complicado atingir uma cobertura vacinal elevada através desta estratégia.

Assim, a vacinação de adolescentes e adultos torna-se a forma mais simples e fácil de implementar, para proteger os indivíduos em maior risco. Em Portugal, esta estratégia ganha contornos muito favoráveis tendo em conta as altas coberturas da vacina dT, administrada a todos os indivíduos a cada 10 anos. A substituição da vacina dT pela tríplice dTpa poderia ser o próximo passo na proteção da tosse convulsa. É ainda de salientar que, vacinando todos os adultos desta forma, deveria ser dada prioridade a grupos de risco como grávidas, profissionais de saúde e contactos próximos de recém-nascidos.

Assim, até ao desenvolvimento de novas vacinas, outras estratégias de utilização das vacinas acelulares, já existentes, poderão ser o caminho para o controlo global da doença.

## **6.1. PERSPETIVAS FUTURAS**

A saúde pública, a microbiologia e a vacinologia dão relevância a várias áreas de investigação que têm vindo a ser trabalhadas. Estudos populacionais aliados a modelos de investigação animal podem permitir a descoberta de fatores ambientais, ecológicos, epidemiológicos e patógeno-hospedeiro que levem à evolução das cadeias de transmissão de tosse convulsa [49].

Nos próximos anos será visível a maior atenção dada à tosse convulsa nos adultos, especialmente em países onde testes serológicos e laboratoriais com PCR sejam possíveis. Em países onde não seja possível o acesso a diagnóstico laboratorial, os sintomas em adultos com *pertussis* continuarão a ser atribuídos a outras causas, como asma atípica, bronquite ou refluxo gastroesofágico [47].

Novas vacinas serão desenvolvidas e testadas, mas é pouco provável que destes esforços sejam licenciadas novas vacinas durante os próximos anos [47]. Pretende-se o desenvolvimento de uma vacina, que possua um perfil mais favorável em termos de eventos adversos e que seja segura para recém-nascidos, numa idade mais precoce [49]. O entendimento da genética da *B. pertussis* e resposta imunológica em diferentes grupos etários é a chave para identificar antigénios a incluir nas vacinas de nova geração, utilizando a sua assinatura genética [49]. Sistemas de vigilância epidemiológica mais robustos e ágeis que identifiquem rapidamente casos de tosse convulsa, confirmados laboratorialmente e permitam formular estratégias para travar surtos em tempo real, serão fundamentais para sustentar a investigação, que irá permitir o desenvolvimento e teste de algoritmos para o rápido processamento de uma grande quantidade de dados em informação que possa ser utilizada a nível local [49].

O desenvolvimento e avaliação de modelos dinâmicos, que identifiquem condições através das quais a reemergência local ou regional da tosse convulsa possa ser previsível, e o papel potencial das doses de reforço na imunidade em diferentes países poderão ajudar a prevenir a reemergência da tosse convulsa [49].

Há necessidade de uma vigilância contínua da população bacteriana em circulação e monitorização dos seus polimorfismos. A vigilância epidemiológica, de base molecular, que

permita conhecer além da real incidência da infecção por *B. pertussis*, os perfis genéticos das estirpes circulantes pode ser fulcral para acelerar a análise genómica. A existência de uma rede global que permitisse a colheita, armazenamento e permitisse o acesso às estirpes isoladas por parte de outros laboratórios em colaboração poderia ser uma forma de reduzir os custos de sequenciação genómica e tornar mais rápida a deteção de possíveis mutações [18] [49].

São ainda importantes estudos populacionais que permitam compreender possíveis alterações dos tecidos e colonização bacteriana da nasofaringe e outras mucosas induzidos por outras vacinas, que possam interagir com a *B. pertussis* e estar na origem das diferenças epidemiológicas observadas nos últimos anos [49].

A imunização de grávidas será universal na maioria dos países desenvolvidos, bem como em muitos países não desenvolvidos [47].

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Kronman MP, Smith, S. PERTUSSIS. In: Marcdante KJ, Kliegman RM, editors. Nelson Essentials of Pediatrics. 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015, p. 356-7.
2. D'Elia C, Mendes P, Casimiro A. Novas estratégias de prevenção da tosse convulsa. Acta Pediatr Port. 2011; 42(4): 164-71.
3. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015. Wkly epidemiol Rec. No 35. 2015; 90: 433-60.
4. Miller E, Siegrist CA, Tharmaphornpilas P, Clark T, Edwards K, Guiso N, et al. WHO SAGE pertussis working group. Background paper. In SAGE: 2014.
5. Correia P, Tavares M. Linhas de Orientação para Diagnóstico e Terapêutica da Tosse Convulsa. Sociedade de Infecçiology Pediátrica. 2010. [Em linha] [consultado em 02/09/2015]. Disponível em: <http://www.spp.pt/conteudos/default.asp?ID=3069>.
6. Cavaco A, Gouveia C, Rodrigues F, Prata F, Varandas . Recomendações sobre vacinas: Actualização 2014. Comissão de vacinas da Sociedade de Infecçiology Pediátrica (SIP) e Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP). 2014; p. 6-12. [Em linha] [consultado em 02/09/2015]. Disponível em: [http://criancaefamilia.spp.pt/media/116626/RECOMENDACOES\\_SOBRE\\_VACINAS\\_EXTRA\\_PNV\\_2014-1-FINAL.pdf](http://criancaefamilia.spp.pt/media/116626/RECOMENDACOES_SOBRE_VACINAS_EXTRA_PNV_2014-1-FINAL.pdf).
7. Departamento de Saúde Pública – Administração Regional de Saúde do Norte: Caracterização dos casos de tosse convulsa, ocorridos na região Norte entre 2004 e 2006. Departamento de Saúde Pública – Administração Regional de Saúde do Norte, I.P 2007.
8. Vieira M, Dias JG, Queirós L, Correia AM. Internamentos por tosse convulsa na Região Norte 2000-2006. Acta Med Port 2010; 23 (4): 605-612.
9. Direção-Geral da Saúde - Portugal. Doenças de Declaração Obrigatória 2011-2014 - Volume I e II. Lisboa: DGS 2015.

10. Sousa SG, Barros H. Pertussis em Portugal - A importância de uma nova estratégia vacinal. *Rev Port Pneumol*. 2010; XVI (4): 573-88.
11. Mooi FR. Bordetella pertussis and vaccination: The persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect Genet Evol*. 2010. 10 (1): 36-49.
12. World Health Organization. WHO–recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. [Em linha] [consultado em 20/04/2016]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68334/1/WHO\\_V-B\\_03.01\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68334/1/WHO_V-B_03.01_eng.pdf).
13. Portugal. Ministério da Saúde. Despacho n.º 5855/2014 [Direcção-Geral da Saúde]. Diário da República, 2ª série - n.º85 - 5 de maio de 2014, p. 11660.
14. Portugal. Ministério da Saúde . Declaração de rectificação n.º 609-A/2014. [Direcção-Geral da Saúde] Diário da República, 2.ª série — n.º 113 — 16 de junho de 2014, p.15630-(2)-(20).
15. Portugal. Ministério da Saúde. Despacho n.º. 5681-A/2014 [Direcção-Geral da Saúde] Diário da República, 2ª série - n.º82 - 29 de abril de 2014, p. 11374-(2).
16. Antunes H, Zilhão C. Tosse Convulsa: uma doença ainda actual [dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto; 2013.
17. Santos MA. Tosse convulsa em Portugal: reemergente? *Boletim Epidemiológico Observações*. 2013; 2 (Supl 1): 2-3.
18. Santos MA, Pereira B, Furtado C. Tosse convulsa em Portugal: análise retrospectiva de casos clínicos suspeitos de infeção por Bordetella pertussis no período 2010-2014. *Boletim Epidemiológico Observações*. 2015; 4 (supl 6): 12-16.
19. Faulkner A, Skoff T, Martin S, Cassiday P, Tondella ML, Liang J. Chapter 10: Pertussis. In: Centers for Disease Control and Prevention, editors. *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2015.
20. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals: Pertussis [Em linha] [consultado em 28/04/2016]. Disponível em:

- [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/passive/pertussis/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/).
21. World Health Organization. Global Health Observatory data repository: Child Health – Immunization - Diphtheria tetanus toxoid and pertussis (DTP3). Data by WHO region [Em Linha] [consultado em 28/04/2016]. Disponível em: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.81200?lang=en>
  22. World Health Organization. Global Health Observatory data repository: Mortality and global health estimates – Child mortality – Causes of child death – Number of deaths by cause – World Pertussis [Em Linha] [consultado em 28/04/2016]. Disponível em: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.CM1002015WORLD-CH4?lang=en>.
  23. Brenzel L, Wolfson LJ, Fox-Rushby J, Miller M, Halsey NA. Chapter 20 Vaccine preventable diseases. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al, editors. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd edition. Washington: World Bank; 2016 [Em linha] [consultado em: 05/04/2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11768/>.
  24. World Health Organization. Media Centre: Immunization coverage - Fact Sheet, reviewed March 2016 [Em Linha] [consultado em 28/04/2016]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>
  25. Hallander HO, Gustafsson L. Efficacy and effectiveness of acellular pertussis vaccines: a 20-year Swedish experience. Expert Rev. Vaccines. 2009; 8(10), 1303-1307.
  26. Plotkin S. Aims, Scope and Findings of the Global Pertussis Initiative. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: S5-S6.
  27. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. N Engl J Med. 1996; 334: 349-55.
  28. Cherry JD, Olin P. The Science and Fiction of Pertussis Vaccines. Pediatrics. 1999; 104 (6): 1382-1384.
  29. Cherry JD. Why do Pertussis Vaccines fail? Pediatrics. 2012; 129 (5):968-70.



30. Matoo S, Cherry JD. Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to *Bordetella pertussis* and Other *Bordetella* Subspecies. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18 (2): 326-382.
31. Direção-Geral da Saúde - Portugal. Doenças de Declaração Obrigatória 2000-2004. Lisboa: DGS 2005.
32. Direção-Geral da Saúde - Portugal. Doenças de Declaração Obrigatória 2004-2008. Lisboa: DGS 2010.
33. Direção-Geral da Saúde - Portugal. Doenças de Declaração Obrigatória 2009-2012 - Volume I. Lisboa: DGS 2005.
34. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of Pertussis. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24: S10-S18.
35. Leça A, Silva A, Calé E, Freitas G, Castelão I, Valente P, Fernandes T. PNV - Avaliação 2014. *Boletim Vacinação.* 2015 Abr; 9. [Em Linha] [consultado em 18/09/2015]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/boletim-vacinacao.aspx>.
36. Fernandes TM, Valente PM, Freitas MG. Programa Nacional de Vacinação 2006: Circular Normativa Nº 08/DT de 21/12/2005, revista. Lisboa : Direção-Geral da Saúde. Divisão de Doenças Transmissíveis, 2005.
37. Fulton R, Phadke VK, Orenstein WA, Hinman AR, Johnson WD, Omer SB. Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2016; 62 (9): 1100-10.
38. Breakwell L, Kelso P, Finley C, Schoenfeld S, Goode B, Misegades LK, et al. Pertussis Vaccine Effectiveness in the Setting of Pertactin-Deficient Pertussis. *Pediatrics.* 2016; 137 (5) [Em Linha] [consultado em 05/05/2016]. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/137/5/e20153973?download=true>.
39. McGirr A, Fisman DN. Duration of Pertussis Immunity After DTaP Immunization: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2015; 135 (2): 331-43.

40. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2015: conclusions and recommendations. *Wkly epidemiol Rec.* 2015; 22 90: 261-280.
41. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111 (2): 787-92.
42. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24: S58 - S61.
43. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED). Folheto informativo: informação para o utilizador. Boostrix suspensão injetável em seringa pré-cheia. 2012.
44. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED). Folheto informativo: informação para o utilizador. Triaxis, suspensão injetável. 2014.
45. CDC. Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006; 55 (RR-17).
46. CDC. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60(01): 3-15.
47. Cherry JD. Adult pertussis in the pre- and post-vaccine eras: lifelong vaccine-induced immunity? *Expert Rev. Vaccines.* 2014 13 (9): 1073-1080.
48. Edwards KM. Unraveling the challenges of pertussis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111 (2): 575-576.
49. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt H-J. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29: 449-486.
50. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2016 global summary. [Em linha] [consultado em 20/04/2016]. Disponível em:

[http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=CUB](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=CUB).

51. Coudeville L, Van Rie A, Getsios D, Caro JJ, Crépey P, Nguyen VH. Adult vaccination strategies for the control of pertussis in the United States: an economic evaluation including the dynamic population effects. *PLoS ONE*. 2009; 4(7): e6284.
52. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Keitel W, Edwards K, et al. Bordetella Pertussis Infections in Vaccinated and Unvaccinated Adolescents and Adults, as assessed in a National Prospective Randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis* 2006; 43: 151-7.
53. Crowcroft NS, Stein C, Duclos P, Birmingham M. How best to estimate the global burden of pertussis? *Lancet Infect Dis*. 2003; 3(7): 413-18.
54. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 557-70.
55. Pichichero ME, Blatter MM, Kennedy WA, Hedrick J, Descamps D, Friedland LR. Acellular Pertussis Vaccine Booster Combined with Diphtheria and Tetanus Toxoids for Adolescents. *Pediatrics*. 2006; 117 (4): 1084-93.
56. Thierry-Carstensen B, Jordan K, Uhlving HH, Dalby T, Sorensen C, Jensen AM, Heilmann C. A randomised, double-blind, non-inferiority clinical trial on the safety and immunogenicity of a tetanus, diphtheria and monocomponent acellular pertussis (Tdap) vaccine in comparison to a tetanus and diphtheria (Td) vaccine when given as booster vaccination. *Vaccine*. 2012; 30 (37): 5464-71.
57. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of Strategies for Use of Acellular Pertussis Vaccine in Adolescents and Adults: A Cost-Benefit Analysis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 20-28.
58. Boyce TG, Virk A. While Waiting for Better Pertussis Vaccines, Let's Use the Ones We Have. *J Infect Dis*. 2015; 211: 1196-7.
59. Forsyth KD, Campins-Martí M, Caro J, Cherry JD, Greenberg D, Guiso N, et al; Global Pertussis Initiative. New Pertussis Vaccination Strategies beyond Infancy:

- Recommendations by the Global Pertussis Initiative. Clin Infect Dis. 2004; 39(12):1802-9. Epub 2004 Nov 18.
60. Francis PT. Maternal vaccination against pertussis. Lancet Infect Dis. 2008; 8(4): 214; author reply 214-5.
61. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. BMJ. 2014; 349: g4219.
62. Amaral V, Loio M, Ribeiro NF. Vacina difteria, tétano e pertussis acelular (dTpa) na gravidez: prevenção da tosse convulsa no lactente. Nascere e Crescer. 2015; 24 (3): 112-8.
63. CDC. Vaccines: VPD-VAC/Pertussis/Summary of Vaccine Recommendations for DTaP and Tdap. [Em linha] [consultado em 16/04/2016]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pertussis/recs-summary.htm>.
64. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill Ha, Swamy GK, et al. Safety and Immunogenicity of Tetanus Diphtheria and Acellular Pertussis (Tdap) Immunization During Pregnancy in Mothers and Infants: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 311 (17): 1760-9.
65. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, et al. The Effect of Maternal Antibody on the Serologic Response and the Incidence of Adverse Reactions After Primary Immunization With Acellular and Whole-Cell Pertussis Vaccines Combined with Diphtheria and Tetanus Toxoids. Pediatrics. 1995; 96 (3 Pt 2): 580-4.
66. Raya BA, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Peri R, et al. The induction of breast milk pertussis specific antibodies following gestational tetanus–diphtheria–acellular pertussis vaccination. Vaccine. 2014; 32: 5632 - 5637.
67. CDC. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged <12 Months - ACIP, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 / 60(41);1424-1426.
68. Dabrera G, Amirthalingam, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of Maternal Pertussis Vaccination in

- Protecting Newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2015; 60 (3): 333-7.
69. Warfel JM, Papin JF, Wolf RF, Zimmerman LI, Merkel TJ. Maternal and Neonatal Vaccination Protects Newborn Baboons from Pertussis Infection. *J Infect Dis*. 2014; 210: 604-10.
  70. Wendelboe AM, Hudgens MG, Poole C, Van Rie A. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of Bordetella pertussis to young infants. *Emerging Themes in Epidemiology*. 2007; 4: 15.
  71. Quinn HE, Sneilling TL, Habig A, Chiu C, Spokes PJ, McIntyre PB. Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study. *Pediatrics*. 2014; 134 (4): 713-20. Epub 2014 Sep 2015.
  72. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Implementation of Cocooning against Pertussis in a High-Risk Population. *Clin Infect Dis*. 2011, 52 (2): 157-62.
  73. CDC. Immunization of Health-Care Workers: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997; 46 (RR-18): 1-42.
  74. CDC. Vaccines/Pertussis Tdap/Evaluate Revaccination of Healthcare Personnel. CDC. [Em Linha] [consultado em 16/04/2016]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pertussis/tdap-revac-hcp.html>.
  75. Siegrist C-A. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine*. 2001; 19: 3331-3346.
  76. Siegrist C-A. Vaccination in the Neonatal Period and Early Infancy. *Intern. Rev. Immunol*. 2000; 19: 195-219.
  77. Quinn HE, Snelling TL, McCartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics*. 2014; 133 (3): e513-e519.
  78. Shinall MC Jr, Peters TR, Zhu Y, Chen Q, Poehling KA. Potential Impact of Acceleration of the Pertussis Vaccine Primary Series for Infants. *Pediatrics*. 2008; 122 (5): 1021-6.

79. Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *J Pediatr*. 2008; 153 (3): 327-32.
80. Knuf M, Schmitt HJ, Jacquet JM, Collard A, Kieninger D, Meyer CU, et al. Booster Vaccination After Neonatal Priming with Acellular Pertussis Vaccine. *J Pediatr*. 2010; 156 (4): 675-8.
81. Knuf M, Schmitt H-J, Schuerman L, Jacquet J-M, Kieninger D, Siegrist C-A, et al. Neonatal Vaccination with an Acellular Pertussis Vaccine Accelerates the Acquisition of Pertussis Antibodies in Infants. *J Pediatr*. 2008; 152: 655-60.
82. US Food and Drug Administration. Complete List of Vaccines Licensed for Immunization and Distribution in the US. [Em Linha] [consultado a 18/04/2015]. Disponível em <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm>.
83. Lévy-Bruhl D. Protecting the very young against pertussis – cough, costs and cocooning. *Euro Surveill*. 2014; 19 (5): pii = 20689.
84. Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, Levi M, Bonanni P. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescentes, pregnant women, newborns and health care workers): A review of evidences and recommendations. *Vaccine*. 2012; 30: 5179 - 5190.